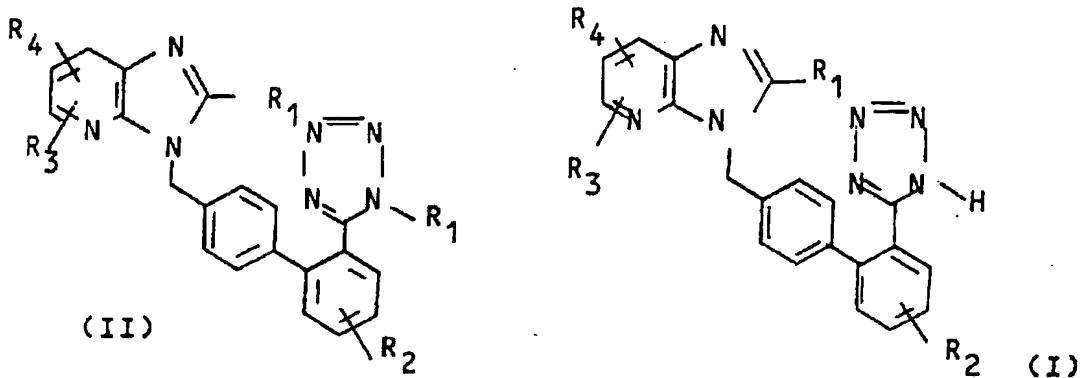


(1)

BEST AVAILABLE COPY

L1 ANSWER 2 OF 2 WPINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN
AN 1993-245042 [31] WPINDEX
DNC C1993-109097
TI Imidazo 4,5-B pyridine derivs. preparation, useful as angiotensin II
inhibitors
- comprises removing electron-deficient phenyl, pyridyl or pyrimidyl gp.
from imidazo (4,5-B) pyridine intermediate, using base.
DC B02
IN LEE, S A; MARTIN, D M G; POWELL, L; THOMAS, A P; GLANVILLE, D M; MARTIN, D
M
PA (ZENECA LTD
CYC 25
PI EP 554098 A2 19930804 (199331)* EN 9 C07D471-04
R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE
AU 9331007 A 19930729 (199337) C07D471-04
NO 9300276 A 19930729 (199339) C07D471-04
FI 9300022 A 19930729 (199341) C07D471-04
CA 2086647 A 19930729 (199342) C07D471-04
JP 05286972 A 19931102 (199348) 8 C07D471-04 <--
ZA 9300014 A 19931027 (199349) 16 C07D000-00
US 5334718 A 19940802 (199430) 6 C07D471-04
AU 651264 B 19940714 (199432) C07D471-04
EP 554098 A3 19930929 (199509) C07D471-04
NZ 245694 A 19950627 (199530) C07D471-04
EP 554098 B1 19980902 (199839) EN C07D471-04
R: CH DE FR GB IT LI
DE 69320668 E 19981008 (199846) C07D471-04
ADT EP 554098 A2 EP 1993-300644 19930128; AU 9331007 A AU 1993-31007 19930104;
NO 9300276 A NO 1993-276 19930127; FI 9300022 A FI 1993-22 19930105; CA
2086647 A CA 1993-2086647 19930104; JP 05286972 A JP 1993-12821 19930128;
ZA 9300014 A ZA 1993-14 19930104; US 5334718 A US 1993-7930 19930125; AU
651264 B AU 1993-31007 19930104; EP 554098 A3 EP 1993-300644 19930128; NZ
245694 A NZ 1993-245694 19930118; EP 554098 B1 EP 1993-300644 19930128; DE
69320668 E DE 1993-620668 19930128, EP 1993-300644 19930128
FDT AU 651264 B Previous Publ. AU 9331007; DE 69320668 E Based on EP 554098
PRAI GB 1992-1715 19920128
REP No-SR.Pub; EP 399731
IC ICM C07D000-00; C07D471-04
ICA A61K031-435
ICI C07D221:00, C07D235:00, C07D471-04; C07D221:00, C07D235:00, C07D471-04;
C07D221:00, C07D235:00, C07D471-04; C07D221:00, C07D235:00,
C07D471-04



AB EP 554098 A UPAB: 19981028

Mfr. of an imidazo (4,5-6) pyridine of formula (I) comprises reacting a cpd. of formula (II) with a base selected from an alkali metal hydroxide, 1-12C alkanolate, 1-12C alkanethiolate, phenolate, thiophenolate and diphenyl phosphide, wherein any phenyl ring of the latter 3 gps. may opt. bear a 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy or halo substit. When a salt of (I) is required, it is obtd. by reaction with the appropriate acid or base giving an ion, or by any other conventional salt formation procedure. When an optically active form of (I) is required the process is carried out with an optically active form of (II), or a racemic form of (I) is resolved using a conventional procedure. In the formulae, R1 = 1-6C alkyl; R2 = H or halo; R3, R4 = H, halo, 1-6C alkyl, 1-6C alkoxy, hydroxymethyl or OH; P1 = an electron-deficient phenyl gp.; pyridyl; or pyrimidyl. (B) (II) is new.

USE/ADVANTAGE - (I) possess pharmacologically useful properties in antagonising at least in part one or more of the actions of substances known as angiotensins, partic. angiotensin II which is a potent spasmogen especially in the vasculature and is known to increase vascular resistance

and

blood pressure. The process gives (I) in high purity.

Dwg. 0/0

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B06-D08; B12-G01

(1)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-286972

(43)公開日 平成5年(1993)11月2日

(51) Int.CI.⁶

C07D471/04

識別記号

107

E 8829-4C

F I

Z 8829-4C

審査請求 未請求 請求項の数11 (全8頁)

(21)出願番号 特願平5-12821

(22)出願日 平成5年(1993)1月28日

(31)優先権主張番号 9201715:1

(32)優先日 1992年1月28日

(33)優先権主張国 イギリス(G B)

(71)出願人 593026856

ゼネカ・リミテッド

ZENECA LIMITED

イギリス国ロンドン エスダブリュー1ビ

ー 3ジェイエフ、ミルバンク、インペリ

アル・ケミカル・ハウス(番地なし)

(72)発明者 アンドリュー・ピーター・トマス

イギリス国エスケイ10 4ティージー、チ

エシャー、マッククレスフィールド、オーダーリー・パーク(番地なし)

(74)代理人 弁理士 湯浅 恒三(外6名)

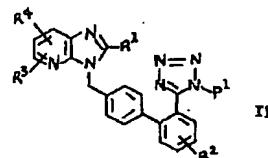
最終頁に続く

(54)【発明の名称】化学的方法

(57)【要約】 (修正有)

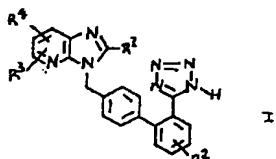
【目的】イミダゾ[4,5-b]ピリジン誘導体を効果的に製造する方法を提供する。

【構成】次式II



びR'は水素、ハロゲノ、(1-6C)アルキルなど、
P'は電子欠乏フェニル基またはピリジル基もしくはピリミジル基を示す]

で示される化合物を、アルカリ金属水酸化物、(1-12C)アルカノラート、(1-12C)アルカンチオラートなどから選択される塩基と反応させる、下記式I

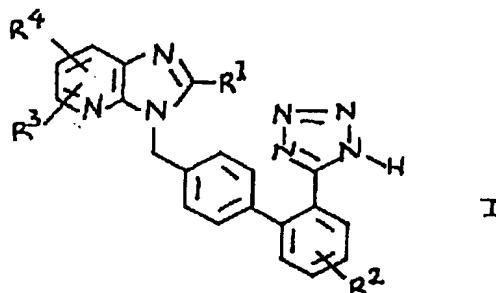


で示されるイミダゾ[4,5-b]ピリジン又はその生物学的に許容される塩の製造方法。(式中、R'は(1-6C)アルキル; R'は水素またはハロゲノ; R'およ

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式I

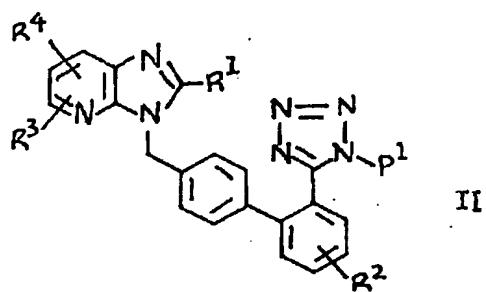
【化1】



(式中、R¹は(1-6C)アルキルであり；R²は水素またはハロゲノであり；並びにR¹およびR²は水素、ハロゲノ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシから選択される)で示されるイミダゾ[4,5-b]ピリジンまたはその生理学的に許容される塩の製造方法であって、

次式II

【化2】



(式中、P¹は電子欠乏フェニル基またはピリジル基もしくはピリミジル基である。)で示される化合物を、アルカリ金属水酸化物、(1-12C)アルカノラート、(1-12C)アルカンチオラート、フェノラート、チオフェノラートおよびジフェニルホスファイト(これらの化合物のうち、最後の3つの基の任意のフェニル環は場合により(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシまたはハロゲノ置換基を有していても良い)から選択される塩基と反応させ；その後、式Iの化合物のフェニル生理学的に許容される塩が必要な場合は、生理学的に許容されるイオンを与える適当な酸または塩基と反応させるか、または他の任意の慣用的な塩形成方法によって当該塩を得；および式Iの化合物の光学活性体が必要な場合は、式Iの出発物質の光学活性体を用いてこの方法を行うか、或は式Iの化合物のラセミ体を常法により分割し；およびR¹、R²、R³、R⁴およびP¹は上記で定義した任意の意味を有することを特徴とする式Iで示されるイミダゾ[4,5-b]ピリジンまたはその生理学的に許容される塩の製造方法。

【請求項2】 式IIの出発物質において、P¹はハロゲノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、ジ(1-

4C)アルキルアミノスルホニルまたは(1-4C)アルキルスルホニルから独立して選択される1、2もしくは3個の電子吸引性基を有するフェニル基である請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 式IIの出発物質において、P¹は4-ニトロフェニルである請求項1または2記載の製造方法。

【請求項4】 塩基が水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムプロポキシド、ナトリウムブトキシド、カリウムブトキシド、ナトリウムメタンチオラート、カリウムメタンチオラート、ナトリウムエタンチオラート、カリウムエタンチオラート、ナトリウムプロパンチオラート、カリウムプロパンチオラート、ナトリウムブタンチオラート、カリウムブタンチオラート、ナトリウムフェノラート、カリウムフェノラート、ナトリウムチオフェノラートおよびカリウムチオフェノラートから選択され、最後の4つの塩基のフェニル環は非置換か若しくはメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨード基を有する、請求項1、2または3記載の製造方法。

【請求項5】 塩基がアルカリ金属アルカンチオラート、アルカリ金属アルカノラートおよびアルカリ金属チオフェノラートから選択される請求項1、2または3に記載の製造方法。

【請求項6】 塩基がアルカリ金属アルカンチオラートであって、対応するアルカンチオールとアルカリ金属ハイドライドもしくはアルカノラートとからイン・サイチューで生成させる請求項5記載の製造方法。

【請求項7】 反応が0~30℃の範囲の温度条件で行われる請求項5または6記載の製造方法。

【請求項8】 1~2.5当量の塩基を使用する請求項1~7のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項9】 溶媒または希釀剤としてN-メチルピロリドンが存在する請求項1~8のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項10】 2-ブチル-3-[(2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび2-エチル-5,7-ジメチル-3-[(2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、またはその生理学的に許容される塩の製造のための、請求項1~9のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項11】 R¹、R²、R³、R⁴およびP¹が請求項1~3のいずれか1項において定義された任意の意味を有する式IIで示される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ある種のイミダゾ

[4, 5-b] ピリジン誘導体を製造する新規な科学的方法に関する。この誘導体は、アンギオテンシン類、特にアンギオテンシンII（以下“AII”と称する）として知られている物質の1種またはそれ以上の作用と少なくとも部分的に拮抗する点で薬理学的に有用な特性を有する。本発明は、例えば上記の方法に用いられる、価値ある化学的中間体にも関する。

【0002】

【従来の技術】アンギオテンシン類は、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の重要な媒介物質(mediator)であり、ヒトを含む多数の温血動物における生体恒常性(homeostasis)および体液/電解質バランスの調節に関するものである。AIIとして知られているアンギオテンシンはアンギオテンシンIからアンギオテンシン転化酵素(ACE)の作用により产生し、アンギオテンシンI自体はレニン酵素の作用により血漿蛋白のアンギオテンシノーゲンから生成される。AIIは特に血管系における強力なスパスモーゲン(spasmogen)であり、血管抵抗及び血圧を上昇させることができて知られている。その上、アンギオテンシン類はアルドステロンの放出を刺激し、したがってナトリウムと体液保持機構による血管うつ血と高血圧をもたらすものであることが知られている。AIIの1種またはそれ以上の作用に拮抗する化合物は、AIIの作用により生ずるこれらの効果を減少又は防止するのに有用である。新たなAII拮抗物質並びにそれらの製造のための効果的な合成方法、例えば本発明によって提供されるような方法、が依然として求められている。

【0003】本出願人の出願に係るヨーロッパ特許出願公開第399,731号公報には、AII拮抗作用を有し、式I(他の化学式とともにローマ数字で以下に示す)の化合物を含む一連のイミダゾ[4, 5-b]ピリジン類(式中、R'は(1-6C)アルキルであり；R'は水素またはハロゲンであり；並びにR'およびR'は水素、ハロゲン、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシから選択される)およびその生理学的に許容される塩が記載されている。R'(またはR'もしくはR'のいずれかがアルキルである場合はR'もしくはR')に関する具体的な置換基としては、例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルが挙げられる。R'についての具体的な置換基としては、例えば、水素、フルオロ、クロロおよびプロモが挙げられ、このうち水素が一般的には好ましい。R'もしくはR'に関する具体的な置換基としてはR'もしくはR'がアルコキシである場合、例えばメトキシおよびエトキシが挙げられ、R'もしくはR'がハロゲンである場合は、例えば、フルオロ、クロロおよびプロモが挙げられる。前記ヨーロッパ出願において開示されている好ましい化合物には次の化合物が含まれる。

【0004】2-ブチル-3-[2'-(1H-テト

ラゾル-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；2-ブチル-7-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；2-ブチル-5-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；2-ブチル-7-クロロ-3-[2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；2-ブチル-6-(ヒドロキシメチル)-3-[2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；並びにこれらの生理学的に許容される塩。

【0005】更に加えて、ヨーロッパ特許出願公開第400974号公報は、AII拮抗物質である他のイミダゾ[4, 5-b]ピリジン類を開示している。これらの化合物のうちある種のものは、上で定義した式Iの化合物群の範囲内に含まれる。AII拮抗物質として特に興味あるこの種の化合物の1例は、2-エチル-5, 7-ジメチル-3-[2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；またはその生理学的に許容される塩である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、上記のイミダゾ[4, 5-b]ピリジンAII拮抗物質を製造するための特に効果的な方法を見い出した。これが本発明の基礎をなしている。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、上で定義した式Iのイミダゾ[4, 5-b]ピリジンまたはその生理学的に許容される塩の製造方法が提供される。具体的には、式IIの化合物(式中、P'は電子欠乏性(electron-deficient)フェニル基であるかまたはピリジルもしくはピリミジル基であり、R', R', R'およびR'は上で定義した任意の意味を有する)を、アルカリ金属ヒドロキシド、(1-12C)アルカノラート、(1-12C)アルカンチオラート、40フェノラート、チオフェノラートおよびジフェニルホスファイト(最後の3つの基の任意のフェニル環は場合により(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシまたはハロゲン置換基を有していてもよい)から選択される塩基と反応させることを特徴とする、式Iのイミダゾ[4, 5-b]ピリジンまたはその生理学的に許容される塩の製造方法が提供される。

【0008】P'が電子欠乏性フェニル基である場合のP'に関する具体的な置換基としては、例えば、ハロゲン(典型的にはクロロまたはプロモ)、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、ジ(1-4C)アルキルアミ

ノスルホニル（例えば、ジメチルアミノスルホニル又はジエチルアミノスルホニル）及び（1-4C）アルキルスルホニル（例えばメチルスルホニル又はエチルスルホニル）から独立的に選択される電子吸引性基を1, 2又は3個有するフェニル基が挙げられる。

【0009】好適な塩基の例としては、以下のものを挙げることができる。アルカリ金属水酸化物としては、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム；アルカリ金属アルカノラートとしては、アルカリ金属（1-8C）アルカノラート、例えば、ナトリウム（もしくはカリウム）メトキシド、ナトリウム（もしくはカリウム）エトキシド、ナトリウム（もしくはカリウム）プロポキシド又はナトリウム（もしくはカリウム）ブトキシドのようなアルカリ金属（1-4C）アルコキシド；アルカリ金属アルカンチオラートとしては、アルカリ金属（1-8C）アルカンチオラート、例えば、ナトリウム（もしくはカリウム）メタンチオラート、ナトリウム（もしくはカリウム）エタンチオラート、ナトリウム（もしくはカリウム）プロパンチオラート又はナトリウム（もしくはカリウム）ブタンチオラートのようなアルカリ金属（1-4C）アルカンチオラート；フェノラート又はチオフェノラートとしては、フェノールもしくはチオフェノールのナトリウム塩もしくはカリウム塩、又はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、プロモもしくはヨード基を有するフェノールもしくはチオフェノールのナトリウム塩もしくはカリウム塩、がある。

【0010】アルカリ金属フェノラート、アルカリ金属チオフェノラート又はアルカリ金属ジフェニルホスファイトのフェニル基上の任意の置換基の具体例としては、当該置換基がアルキルである場合、例えば、メチル又はエチル；アルコキシである場合は、例えばメトキシ又はエトキシ；及びハロゲノである場合は、例えば、フルオロ、クロロ又はプロモ、をそれぞれ挙げることができる。

【0011】P'に関する好ましい置換基は、例えば、ニトロフェニル基又は4-ビリジル、4-シアノフェニル、4-ジメチルアミノスルホニル、4-メチルスルホニル又は3-シアノ-4-トリフルオロメチルフェニル基である。これらの置換基のうちでは、4-ニトロフェニルが特に好適である。

【0012】特に好ましい塩基は、ナトリウム（又はカリウム）プロパンチオラートのようなアルカリ金属アルカンチオラート、ナトリウム（又はカリウム）メトキシド又はナトリウム（又はカリウム）エトキシドのようなアルカリ金属アルカノラート、又はナトリウム（又はカリウム）4-フルオロチオフェノラートのようなアルカリ金属チオフェノラートである。

【0013】前記の塩基がアルカリ金属アルカノラート、アルカリ金属アルカンチオラート、アルカリ金属フェノラート、アルカリ金属チオフェノラート又はアルカ

リ金属ジフェニルホスファイトであるときは、これらの塩基は、対応するアルカノール、アルカンチオール、フェノール、チオフェノール又はジフェニルホスフィンとアルカリ金属ハイドライド（例えば、リチウムハイドライド、カリウムハイドライド又はナトリウムハイドライド）のような適当なアルカリ金属の塩基とからイン・サイチュー（in situ）で都合よく生成することが可能であることが理解されよう。あるいは、アルカリ金属アルカノラートを使用する時は、対応するアルコール溶液として塩基を用いることが好都合であるといえる（例えば、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液）。塩基としてアルカンチオラートを用いる場合、これは、対応するアルカンチオールとアルカリ金属アルカノラート（例えば、ナトリウムメトキシドが挙げられ、それ自体はナトリウムメトキシドのメタノール溶液という形であってもよい）とからイン・サイチューで生成することもできる。この製造工程においてようする塩基の量は、一般に1当量又はそれ以上、例えば、1~1.2当量、好ましくは1~2.5当量を用いることができる。

【0014】一般的にこの製造工程は適当な不活性有機溶媒又は希釈剤中、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドもしくはN-メチルピロリドン、のような極性溶媒中で行われる。あるいは、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムエトキシドのようなアルカリ金属水酸化物又はアルカリ金属アルコキシドを塩基として用いる時には、メタノール又はエタノールのようなアルカノールを使用することができる。一般的にはこの製造工程は、例えば-30℃~80℃の範囲の温度で実施される。温度の選択は使用する塩基の性質によって決まることが理解されよう。例えば、アルカリ金属アルカンチオラート又はアルカリ金属アルカノラートを使用する時は、0℃~30℃の範囲の温度（好都合なのは周囲温度又はほぼそれに近い温度）が好ましい。同様に、塩基としてアルカリ金属アルコキシドを使用する時に、この製造工程は対応するアルカノールの沸点もしくはその近くの温度、例えば約40℃~約80℃、で好適に行うことができる。

【0015】前記で定義された式I-Iの出発物質は、例えば、式I-Iのイミダゾ[4,5-b]ピリジン（式中、R', R'及びR'は上で定義した任意の意味を有する）を式IVの化合物（式中、P'及びR'は前記定義の任意の意味を有し、H a l. はクロロ、プロモ又はヨードのようなハロゲノ基を表す）でアルキル化することによって得ることができる。

【0016】このアルキル化は、類似のアルキル化反応に関して当該技術分野において既によく知られた条件を用いて行うことができる。従って、当該アルキル化は適当な塩基（例えば、ナトリウムメトキシドもしくはナト

リウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、又はナトリウムハイドライドのようなアルカリ金属ハイドライド (a l k a l i m e t a l h y d r i d e) 又はジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基) の存在下、かつ溶媒もしくは希釈剤 (例えば、アルカリ金属アルコキシドを用いる時はメタノール又はエタノールのような (1-4°C) アルカノール) 又は極性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドン) 中において、例えば 10-1 10 0°C の範囲の温度で行うことができる。あるいは、第4級アンモニウム水酸化物を水又はジクロロメタンのような水溶性溶媒又は非水溶性溶媒と混合して使用することもできる。場合によっては、上記アルキル化反応は式 I I の目的化合物とその1種又は2種の異性体とを含む混合物を生成することもあり、その場合は慣用手段 (例えば、分別結晶又はクロマトグラフィー) によって初めて初めに生成したアルキル化反応混合物の精製を行う必要がある。

【0017】出発物質のイミダゾ [4, 5-b] ピリジン類はそれ自体を公知の方法、例えば上記ヨーロッパ特許出願明細書に記載された方法によって得ることができる。同様に、式 I V の化合物は適当な 2-ブロモ安息香酸と式 P¹、NH₂ のアミンから、例えば、以下のスキーム 1 に示されているような反応方法によって得ができる (H a l. はブロモを表す)。

【0018】その後で、式 I の化合物の生理学的に許容される塩が必要である時には、例えば、生理学的に許容される陽イオンを与える適当な塩基、もしくは生理学的に許容される陰イオンを与える適当な酸と反応させることによって、又は他の任意の慣用的な塩形成方法によって得ができる。

【0019】更に、式 I の化合物の光学活性体が必要な時、例えば、R¹、R² 及び R³ の1つ又はそれ以上が不斉炭素を有する置換アルキルである場合には、式 I I の出発物質の適当な光学活性体を用いて上記方法を実施することができる。あるいは、式 I の化合物のラセミ体を常法により分割することもできる。

【0020】上記で詳述した基 P¹ がテトラゾール環の1位の窒素原子に結合している代わりに基 P¹ が2位の窒素原子に結合している式 I の出発物質の使用も本発明の代替製造工程に含まれることが理解されよう。このような代替製造工程に必要な出発物質は、構造的に類似の化合物の製造について当業界で周知の種々の方法によって作ることができる。

【0021】本発明方法は式 I の化合物 (及びとりわけ、2-ブチル-3-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル) メチル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン; もしくは2-エチル-5, 7-ジメチル-3-[(2'-(1H-テトラゾール-

-5-イル) ピフェニル-4-イル) メチル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンのような化合物)、又はその生理学的に許容される塩を高純度で製造するのに特に好都合であり、そのような高純度は医薬用としてこれらの化合物を使用する場合に必要である。

【0022】上で定義した式 I I の中間体は新規であり、本発明の別の特徴として提供される。

【0023】本発明を以下の非制限的な実施例によって更に詳しく説明する。これらの実施例において特に断らない限り、

(i) 濃縮と蒸発は回転式蒸発 (r o t a r y e v a p o r a t i o n) によって真空下で (i n v a c u o) 行った;

(ii) 各操作は室温、すなわち 18-26°C の範囲で行った;

(iii) 収量 (収率) が記載されている場合、その収量 (収率) は読者の理解を助けることのみを意図しており、勤勉な製法開発によって到達できる最大値を必ずしも意味するものではない;

(iv) ¹H NMRスペクトルは、原則としてテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として用い、CD C 1, 中で 270 MHz で測定し、TMSに対する化学シフト (デルタ値) として ppm (百万分の1) 単位で表現したものであって、主要ピークの名称に関する慣用的な次の略号を使用した: s, 一重ピーク (シングレット) ; m, 多重ピーク (マルチプレット) ; t, 三重ピーク (トリプレット) ; b r, 幅広ピーク (ブロード) ; d, 二重ピーク (ダブルlett) ; 及び

(v) “1H-テトラゾール-5-イル”という語は“1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル”的短縮形である。

【0024】

【実施例 1】ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (30% w/v, 4 mL) を、メタノール (20 mL) に2-エチル-5, 7-ジメチル-3-[(2'-(1-(4-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル) ピニフェニル-4-イル) メチル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (A) (1.0 g) を溶解した溶液に加え、その混合物を 18 時間還流下で加熱した。

40 その混合物を室温まで冷却し、溶媒を溜去した。残留物を水 (50 mL) に溶解し、その溶液をエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。その水層を分離し、1M クエン酸溶液で pH 5 に調整した。生成物を濾過によって集め、乾燥して 2-エチル-5, 7-ジメチル-3-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル) メチル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (0.6 g) を固体として得た。融点 175-177°C (分解)。

【0025】NMR (d₆-アセトン) : 1. 26 (3 H, t), 2. 50 (3H, s), 2. 53 (3H,

9

s), 2.76 (2H, q), 5.49 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.07 (2H, d), 7.14 (2H, d), 7.6 (3H, m), 7.75 (1H, dd);

質量スペクトル (+ve 高速原子衝撃 (fast atom bombardment; FAB), DMSO / ニトロペンジルアルコール) : 410 (M+H)⁺; 微量分析: 分析値 C, 64.9; H, 5.6; N, 2.0%;

C₁₄H₁₁N₁. 2.0H₂Oの計算値: C, 64.7; H, 6.0; N, 22.0%。

【0026】出発物質Aは以下のようにして製造した。【0027】(i) チオニルクロライド (120.5 g) をトルエン (500mL) に溶解した2-ブロモ安息香酸 (194.0 g) とN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5mL)との攪拌混合物に加え、得られた混合物を80℃で4時間加熱した。この溶液を20℃まで冷却し、トルエン (500mL) に溶解した4-ニトロアニリン (133.1 g) とN-メチルピロリドン (NMP) (120mL) の溶液にゆっくり加え、反応混合物の温度を20-25℃の間に維持した。次いで反応混合物を24時間攪拌したところ、その間に固体が沈殿した。激しく攪拌しながら水 (360mL) を加えた。懸濁化した固体を濾過によって集め、水、トルエン及びアセトニトリルで連続して洗って、2-ブロモ-N-(4-ニトロフェニル)ベンズアミド (B) を固体として得た。収率87%; 融点200-202℃; NMR (d₆-DMSO) : 7.4-7.8 (7H, m), 8.0 (2H, d), 8.3 (2H, d), 11.5 (1H, br s)。

【0028】この物質を更に精製することなく工程 (i) で用いた。

【0029】(ii) アセトニトリル (12mL) に溶解したアミドB (3.0g; 9.35mM) とDMF (0.189g; 2.58mM)との混合物にトリエチルアミン (1.04g; 10.38mM) を加え、得られた混合物を90分間攪拌した。次に、チオニルクロライド (1.44g; 12.14mM) をゆっくり加え、反応温度を、25℃未満に保った。この混合物を室温で5時間攪拌し、その後10℃に冷却した。続いてトリエチルアミン (2.83g; 28mM) を加え、更にナトリウムアジド (1.33g; 20.4mM) と臭化テトラブチルアンモニウム (0.42g; 1.3mM) を加えた。得られた混合物を10℃で2時間攪拌し、次に室温まで暖めてから、攪拌を24時間続けた。その混合物を過剰の水中へ注ぎ、沈殿した固形物を濾過により集めた。その固形物を酢酸エチル (26mL)、ヘキサン (2.6mL) 及びトリエチルアミン (0.1mL) の熱混合物を用いて粉碎 (trituration) によって精製し、5-(2-ブロモフェニル)-1-(4-

10

ニトロフェニル)-1H-テトラゾール (C) (2.36g 収率73%) を灰白色固体として得た。融点169-170℃; NMR (d₆-アセトン; 270MHz) : 7.61-7.86 (6H, m), 8.41 (2H, d); 微量分析、測定値: C, 44.8; H, 2.3; N, 20.2; Br, 23.1%。

【0030】(iii) 4-メチルフェニルボウ酸 (4-methylphenyl boronic acid) (9.7g; 71mM)、炭酸ナトリウム (16.7g; 158mM)、水 (100mL)、メタノール (50mL) およびトルエン (50mL) の混合物を60℃に加熱して澄明な溶液を得た。次に化合物C (20.0g; 55mM) を加え、続いてテトラキス (トリフェニルボスファイン) パラジウム (0.3g; 0.25mM) を更に加えた。得られた混合物を還流下で3時間加熱した。トルエン (30mL) を加えて、その暖かい混合物を珪藻土で濾過した。有機層を分離して、水層をトルエン (40mL) で抽出した。両方の有機層と一緒にして蒸発させて得られた固体を、トルエン/石油エーテル (100-120℃) (1:1v/v) から再結晶して5-(4'-メチルピフェニル-2-イル)-1-(4-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール (D) (18.7g; 収率90%)を得た。融点164-166℃; NMR (CDCl₃) : 2.3 (3H, s), 6.45 (2H, d), 6.85 (4H, m), 7.38 (1H, d), 7.65 (2H, m), 7.85 (1H, d), 8.0 (2H, d)。

【0031】(iv) 化合物D (8.0g; 21mM), N-ブロモサクシニイミド (4.53g; 25mM) およびアゾ (ビスイソブチロニトリル) (73mg) を1,1,1-トリクロロエタン (メチルクロロホルム) (50mL) を還流下で加熱した。この混合物を室温に冷却し、水 (3×50mL) で洗って、懸濁化された固体を濾過によって集め5-(4'-ブロモエチルピフェニル-2-イル)-1-(4-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール (E) (7.3g)を得た。融点192-195℃; NMR (CDCl₃) : 4.4 (2H, s), 6.52 (2H, d), 6.85 (2H, d), 7.07 (2H, d), 7.4 (1H, d), 7.7 (2H, m), 7.9 (1H, d)。

【0032】(v) ヨーロッパ特許出願公開No. 400974号公報に記載された方法によって得られた2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ [4,5-b] ピリジン (2.0g) を、1,2-ジメトキシエタン (100mL) に溶解した炭酸カリウム (4g) と化合物E (6.0g) の混合物に加えた。得られた混合物を60℃で2.5時間加熱し、次いで室温まで冷却して塩化ナトリウムの飽和溶液を加えた。この混合物を酢酸エチル (2×100mL) で抽出して、抽出液を合わせてMgSO₄で乾燥した。溶媒を溜去して残留物をフラッシュ

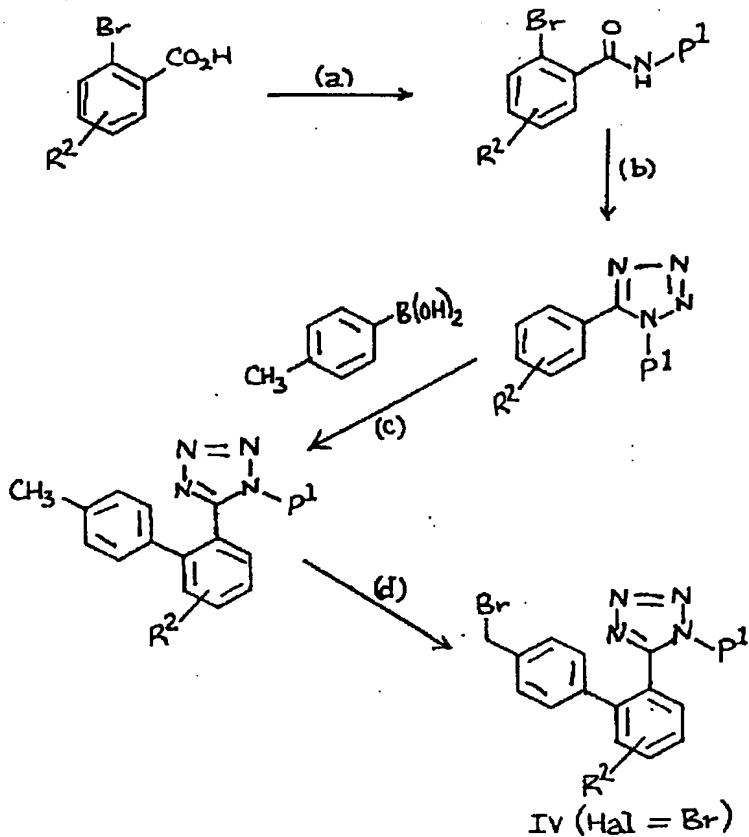
ロマトグラフィーによって、酢酸エチル／ヘキサン(1:1 v/v)で溶離して精製し、2-エチル-5,7-ジメチル-3-[2'-(1-(4-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(A)(3.1g)を樹脂状物として得た。NMR(CDCl₃) : 1.40(3H, t), 2.64(3H, s), 2.68(3H, s), 2.86(2H, q), 5.39(1H, s), 6.47(2H, d),

6.71(4H, m), 6.79(2H, d), 6.97(1H, s), 7.35(1H, m), 7.65(2H, m), 7.75(2H, m), 7.85(1H, m);

質量スペクトル(+ve FAB, DMSO/ニトロベンジルアルコール) : 531(M+H)⁺。

【0033】スキーム1

【化3】



反応条件:

(a) SOCl₂, DMF, トルエン, 80°C; 次いで P^t. NH₃にトルエン、N-メチルピロリドンを室温で加える。

【0034】(b) (i) Et₃N, CH₂CN, DMF; (ii) SOCl₂, 10°C; および (iii) Et₃N, Na₂N₃, 臭化テトラブチルアンモニウム, 10~40°Cから室温。

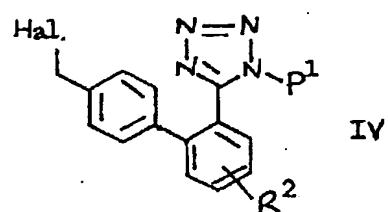
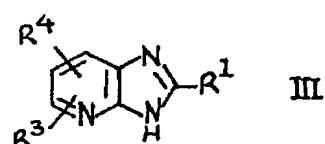
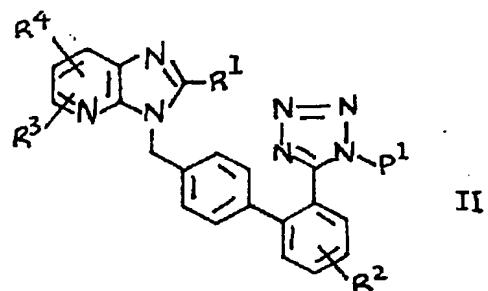
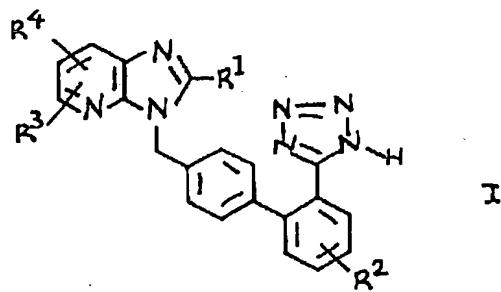
【0035】(c) あらかじめ作成した4-メチルフェ

ニルホウ酸、Na₂CO₃、水、メタノールおよびトルエンの溶液に(b)から得られた化合物とPh₃P, Ph₃P=Oとの反応生成物を60°Cで加える; 次いで還流下で加熱する。

【0036】(d) N-ブロモサクシニイミド, アゾ(ビスイソブチロニトリル), CH₂CCl₂。

【0037】化学式

【化4】



フロントページの続き

(72)発明者 スタンレー・アーノルド・リー
イギリス国エスケイ10 4ティージー, チ
エシャー, マッククレスフィールド, オー
ダーリー・パーク (番地なし)

(72)発明者 デーヴィッド・マイケル・グランヴィル・
マーティン
イギリス国エスケイ10 4ティージー, チ
エシャー, マッククレスフィールド, オー
ダーリー・パーク (番地なし)

(72)発明者 リン・パウエル
イギリス国エスケイ10 4ティージー, チ
エシャー, マッククレスフィールド, オー
ダーリー・パーク (番地なし)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.